

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 17

Réactions cellulaires
produites par le
Virus filtrant tuberculeux
dans le poumon du lapin

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 24 Novembre 1933

PAR

Jean-Georges-Jules DARDILL

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

INTERNE PROVISOIRE DES HÔPITAUX

Né à CERBÈRE (Pyrénées-Orientales), le 20 mai 1909.

Examineurs de la Thèse	{	MM. LEURET, professeur	Président.
		MAURIAC, professeur	Juges.
		PIÉCHAUD, agrégé	
		AUBERTIN, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR

6, Place Saint-Christoly

1933

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 17

Réactions cellulaires
produites par le
Virus filtrant tuberculeux
dans le poumon du lapin

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 24 Novembre 1933

PAR

Jean-Georges-Jules DARDILL

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

INTERNE PROVISoire DES HÔPITAUX

Né à CERBÈRE (Pyrénées-Orientales), le 20 mai 1909.

Examineurs de la Thèse	{	MM. LEURET, professeur	Président.
		MAURIAC, professeur	Juges.
		PIÉCHAUD, agrégé	
		AUBERTIN, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGÈS, AUCHÉ, SELIER, BEILLE, CASSAËT

PROFESSEURS

MM.	MM
Clinique médicale..... MAURIAC.	Zoologie et parasitologie..... MANDOUL
id..... DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale..... N.
Clinique chirurgicale..... CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique..... TEULIÈRES.
id..... BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie.. ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales... CARLES.	Clinique gynécologique..... GUYOT.
Clinique d'accouchements..... ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants.. CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique. SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale..... DELAUNAY.
Anatomie..... VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique... SIGALAS.
Anatomie générale et histologie..... G. DUBREUILH.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques. BONNIN.
Physiologie..... PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques. PETGES.
Hygiène..... LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires. DUVERGEY
Médecine légale et déontologie..... LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales. ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic. RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie..... PORTMANN
Chimie..... CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée..... LABAT.
Botanique et matière médicale..... N.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.. GREYX.
Pharmacie..... DUPOUY.	Clinique dentaire..... CAVALIÉ.

MM. MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.
Anatomie..... DUBECQ.	Chirurgie générale..... JEANNENEY.
id..... DUFOUR.	id..... CHARRIER.
Physiologie..... FABRE.	id..... LOUBAT.
Parasitologie et sciences naturelles..... R. SIGALAS.	Obstétrique..... RIVIÈRE.
Médecine générale..... N.	Ophtalmologie..... BEAUVIEUX.
id..... N.	Physique médicale..... N.
id..... AUBERTIN.	Dermatologie et syphilitigraphie..... JOULIA.
id..... DAMADE.	Oto-rhino-laryngologie..... N.
id..... PIÉCHAUD.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie. VITTE.
id..... DELMAS-MARSALET.	Histoire naturelle pharmaceutique..... N.
Chirurgie générale..... PAPIN.	

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.	MM.
Médecine opératoire..... PAPIN.	Puériculture..... FAUGÈRE.
Physiologie..... FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac.. GOLSE.
Pathologie médicale..... DELMAS-MARSALET.	Zoologie et parasitologie..... R. SIGALAS.
Accouchements..... RIVIÈRE.	
Ophtalmologie.....	MM. CABANNES (en congé).
Ortopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.	N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....	GOURDON.
id..... Clinique dentaire.....	DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PERE — A MA MERE

A MA FIANCEE

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

STAGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHELEAU.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARRIER.

EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR TEULIERE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTMANN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAPIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEURET.

INTERNAT PROVISoire

MONSIEUR LE DOCTEUR LACOUTURE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHELEAU.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAPIN

*Chargé du Cours complémentaire de Médecine opératoire
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chirurgien de l'Hôpital Saint-André,
Membre correspondant de la Société nationale de Chirurgie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.*

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Ancien Professeur de Clinique médicale et de pathologie exotique
à l'Ecole d'application,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LEURET

*Professeur d'hygiène,
Médecin des Hôpitaux,
Médecin-chef du Sanatorium Xavier-Arnoz,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Qui a toujours été pour nous un maître bienveillant. Qui nous a fait le grand honneur de nous confier ce travail et de présider cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici, pour tous les enseignements qu'il nous a prodigués, un bien faible témoignage de notre reconnaissance.

AVANT-PROPOS

Nous sommes heureux, en terminant ce modeste travail, de remercier tout particulièrement M. le Professeur E. Leuret, qui a bien voulu mettre à notre disposition le laboratoire du Sanatorium Xavier-Arnoz, à Feuillas, avec tout le matériel nécessaire à notre expérimentation.

Nous le remercions également des conseils éclairés que nous avons reçus dans son service et des encouragements dont il nous a soutenu au cours de notre travail.

Nos remerciements vont aussi à M. le Docteur Caussimon, auquel nous devons les premières notions indispensables qui nous ont guidé dans nos recherches.

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à M. le Professeur Papin, pour la clarté de l'enseignement que nous avons reçu dans ses salles et pour la sollicitude qu'il témoigna à notre égard dans un moment difficile.

Nous remercions nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux, qui ont guidé nos premiers pas dans cet art si difficile : la médecine.

Nous adressons un souvenir ému à tous ceux qui, au cours de ces années d'études, nous ont réconforté de leur sympathie et de leur amitié.

Réactions cellulaires

produites par le

Virus filtrant tuberculeux dans le poumon du lapin

I

INTRODUCTION

C'est Fontès le premier qui, en 1910, partant d'un filtrat de pus tuberculeux, réussit à retrouver des bacilles classiques acido-résistants après plusieurs passages chez le cobaye.

Ceci fut mis sur le compte d'une erreur de technique, et il fallut attendre les travaux de Vaudremer, en 1923, pour que l'étude du *Virus filtrant tuberculeux* fut entreprise sérieusement par de nombreux auteurs. Aujourd'hui, son existence n'est plus contestée : en partant du produit de filtration d'une culture de bacilles virulents ou de produits tuberculeux, on arrive la plupart du temps, après un ou plusieurs passages par l'animal, à retrouver la forme classique : des bacilles acido-résistants.

Toutefois, ces bacilles semblent avoir une faible vitalité. On les voit apparaître vers le douzième jour ⁽¹⁾ dans les gan-

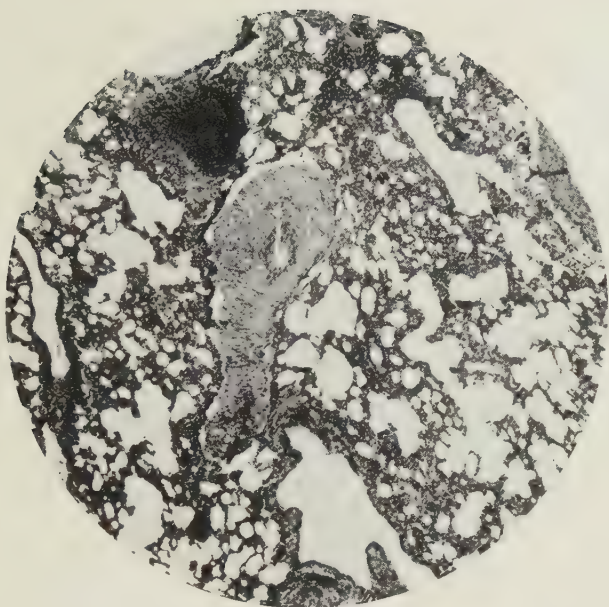
(1) Valtis et Nègre.

gliions du cobaye inoculé. Leur nombre augmente jusqu'au vingtième et trentième jour, puis, dans beaucoup de cas, il diminue.

Toutes les souches de bacilles issues d'un même filtrat ne se comportent d'ailleurs pas de la même façon.

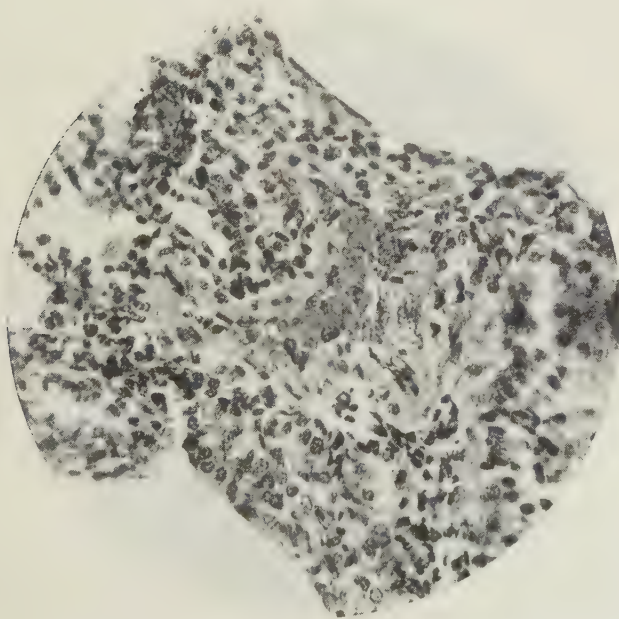
Alors qu'après plusieurs passages certaines souches donnent des lésions de plus en plus typiques allant jusqu'à la formation de caséum avec présence de nombreux bacilles, beaucoup d'autres souches, au contraire, donnent des bacilles de moins en moins nombreux; ces bacilles deviennent atypiques, puis finissent par disparaître complètement.

Il en est de même des lésions relevées chez les animaux en expérience d'après Ninni et Tramontano, qui ont étudié les réactions histologiques produites par le virus filtrant chez le cobaye; les lésions sont au maximum de leur intensité vers le vingtième et le trentième jour. Elles persistent sans trop de modifications jusqu'au quarantième. Ensuite elles entrent dans une phase régressive. Après le quatrième mois, on n'en trouve plus trace.



LAPIN III.

Petit grossissement. Au centre, artériole coupée en biais. En haut, amas lymphoïde normal. Les parois alvéolaires sont épaissies.



LAPIN VIII.

Veinule dont la cavité apparaît remplie de globules rouges. Autour, manchon de monocytes.

II

LESIONS PRODUITES DANS LE POUMON DU LAPIN PAR LE BACILLE TUBERCULEUX

Si, dans le torrent circulatoire du lapin, on introduit des bacilles virulents, on obtient toujours une atteinte pulmonaire. De plus, la gamme des réactions cellulaires chez le lapin est assez riche et les lésions observées sont en tous points semblables à celles retrouvées chez l'homme.

Pour les étudier au fur et à mesure de leur production, on emploie la méthode de coloration vitale de Bowman qui consiste à faire une injection intraveineuse de tripanbleu une demi-heure après l'injection de bacilles.

Le processus de défense type contre le bacille est le follicule. La théorie de sa formation est passée par deux étapes successives.

Avec Baumgarten, on avait tout d'abord pensé que la présence du bacille de Koch dans les tissus produisait une irritation qui allait déclencher une prolifération intense des cellules fixes. Ces cellules, en se multipliant, construisaient autour des bacilles le follicule tuberculeux.

Pour Metchnikoff, au contraire, « la cellule tuberculeuse est toujours une cellule lymphatique ». C'est la théorie actuelle.

Si on sacrifie un lapin aussitôt après qu'il a reçu dans la veine marginale de l'oreille une émulsion de bacille de Koch, on constate que presque tous les bacilles ont été englobés par des leucocytes polynucléaires. Ces leucocytes, chargés de

bacilles, ne tardent pas à se fixer, et ce faisant ils circonscrivent l'infection. D'une infection générale, ils ont fait une infection locale. Ils peuvent se fixer partout, mais ils se fixent de préférence dans le poumon, parce que c'est dans cet organe que le sang circule le plus lentement. Là, il s'étale et stagne presque : les globules rouges passent en s'étirant dans les capillaires nombreux et très étroits, presque au contact de l'air dans lequel ils puisent l'oxygène.

Mais, peu à peu, les leucocytes, qui ont emprisonné les bacilles, s'altèrent et succombent. Au bout de quatre à cinq jours, on n'en trouve plus trace. Alors arrivent de grandes cellules au protoplasma abondant, au noyau unique, gros et peu colorable.

Ces cellules, « cellules à poussière », sont normalement accolées à la paroi alvéolaire. « On les retrouve étalées à la surface de l'épithélium bronchique, rampant en quelque sorte au-dessus de la couche des cils vibratiles. »

Elles sont douées de mouvements; elles sont contractiles et peuvent envoyer des prolongements protoplasmiques. Ce sont de grandes leucocytes mononucléaires (Calmette).

Ces cellules entourent les bacilles. Elles envoient vers eux leurs prolongements et, autour d'eux, fusionnent leur protoplasme; de telle sorte que plusieurs bacilles se trouvent enfermés au milieu d'une masse protoplasmique d'assez grande étendue à la périphérie de laquelle on retrouve les noyaux des cellules primitives. La cellule géante est constituée. Tout autour vont se disposer des couches d'éléments plus jeunes : moyens mononucléaires, puis lymphocytes, formant la couche la plus externe du tubercule.

Mais les bacilles, prisonniers au milieu du follicule, se défendent. A l'intérieur même de la cellule géante, ils arrivent à se multiplier. Peu à peu, les cellules constituant le follicule dégénèrent et la caséification se produit, « résultat de l'action toxique, directe et locale du bacille et de ses réactions diastasiques ou toxiques sur les cellules géantes qui les contiennent ».

La formation et l'évolution du follicule tuberculeux ne sont pas toujours aussi typiques. La formation des cellules géantes et du caséum ⁽¹⁾ ne se retrouve d'une façon constante que chez des lapins qui ont été sensibilisés antérieurement par une première injection (sous-cutanée ou intrapéritonéale, etc.) de bacilles.

Quoi qu'il en soit, que la réaction cellulaire ait une plus ou moins grande intensité, on retrouve toujours autour des bacilles un afflux de grands mononucléaires et, à la périphérie, une atmosphère plus ou moins importante d'éléments plus jeunes, des lymphocytes.

Finalement, on obtient, au voisinage des vaisseaux, des amas cellulaires, qui sont les follicules, dans la cavité alvéolaire ou dans les septa, donnant une condensation parenchymateuse plus ou moins irrégulière et qui présente le plus souvent une tendance à la caséification.

Cette tendance à la caséification disparaît si les bacilles injectés sont de faible virulence.

La toxine tuberculeuse, le virus filtrant, provoquent certes une réaction cellulaire, mais jamais on ne retrouvera de follicules typiques, jamais il n'y aura de caséification.

(1) Leuret et Caussimon, *Presse médicale*, 25 mars 1933.

III

EXPERIMENTATION

Toutes nos expériences ont été faites à partir de produits pathologiques : poumons et ganglions de cobayes inoculés avec des souches de bacilles humains virulents; crachats fortement positifs.

Nous décrirons en détail la première série :

Première série d'expériences.

PRÉPARATION DU MATÉRIEL A FILTRER.

9 mars. — a) On prélève aseptiquement les poumons et les ganglions de deux cobayes inoculés trois mois auparavant avec une souche de bacilles humains virulents. Ces organes sont bourrés de nodules crus et caséeux.

On les met dans le broyeur. On recueille la pulpe qui s'en échappe, puis on la fait repasser deux fois dans l'appareil après l'avoir étendue de 5 cm³ de sérum physiologique.

b) Le produit de broyage ainsi obtenu est à nouveau additionné de sérum physiologique, de façon à réaliser un volume égal à 100 cm³. On recueille le tout dans un ballon stérile contenant des perles de verre. On agite un grand moment, puis on place le tout dans la glacière.

FILTRATION.

12 mars. — Le ballon est retiré de la glacière. On décante. On opère une première filtration sur papier filtre pour éviter le colmatage trop rapide des bougies.

On monte deux bougies Chamberland L 3, neuves et préalablement vérifiées, sur deux appareils de filtration. La filtration, commencée à 2 h. 30, est arrêtée à 5 heures. La pression a oscillé pendant toute l'opération entre 30 et 60 centimètres de mercure.

On fait, à partir du filtrat, des ensemencements de contrôle sur les milieux de culture usuels et sur milieux de Hohn et de Loewenstein.

Le filtrat ne devant être utilisé que le lendemain est mis à la glacière.

INOCULATIONS.

13 mars. — On dispose d'un lot de 3 cobayes et de 3 lapins. Les cobayes serviront à vérifier la virulence des filtrats.

COBAYES. — Injection sous-cutanée de 4 à 5 cm³ de filtrat dans chaque région inguinale.

On inocule ainsi les animaux : D 1, D 2, D 3.

LAPINS. — Les trois lapins : I, II, III, reçoivent dans la veine marginale de l'oreille 1 cm³ de filtrat les quatre premiers jours, 2 cm³ les six jours suivants.

Ils supportent très bien l'inoculation et ne présentent aucun phénomène de choc.

Tous les animaux sont pesés au moins une fois par semaine.

SACRIFICATIONS.

Les animaux sont placés dans la cloche à chloroforme. Plus tard, seuls les cobayes ont été sacrifiés de cette manière. En effet, tous les lapins de la première et de la deuxième série, qui avaient été tués au chloroforme, présentaient des lésions congestives et même de véritables foyers d'apoplexie pulmonaire. Ayant à tort ou à raison attribué ces lésions à l'action irritante des vapeurs de chloroforme sur l'arbre respiratoire, nous avons tué tous les autres lapins d'un coup de poing appliqué derrière les oreilles. Depuis lors, nous n'avons retrouvé que chez un seul d'entre eux ces altérations gênantes pour l'examen.

Ces lésions ont été signalées par Delarue et de Santis Monaldi;

mais, pour ces auteurs, elles étaient plus facilement réalisées par le traumatisme occipital.

a) COBAYES. — Le premier est sacrifié au bout de quinze jours, le deuxième au bout de trois semaines, le troisième après quatre semaines.

On prélève les ganglions qui paraissent modifiés, une partie sert à faire des frottis qui seront colorés au Zielh-Nelsen; l'autre partie est réinoculée.

Les animaux de deuxième passage seront, à leur tour, sacrifiés au bout d'un temps variable. On prélève les ganglions et on en fait à nouveau des frottis et des réinoculations à une autre série d'animaux, etc.

b) LAPINS. — Les lapins sont respectivement sacrifiés au bout de trois, quatre et cinq semaines.

On recueille les poumons dans une solution de formol à 20 p. 100. Au bout de trois jours, ils sont débités en blocs qui sont inclus dans la paraffine selon le procédé habituel.

On en fait des coupes auxquelles on applique les colorations :

Hématéine-Eosine;

Hématéine-Erythrosine-Safran;

Picro-Ponceau;

Ziehl-Biéosinate.

RÉSULTATS DE LA PREMIÈRE SÉRIE.

1° Cobayes :

D 1, 31 mars (15 jours). — Pas de lésions macroscopiques. On prélève les ganglions iliaques de chaque côté. Ils paraissent normaux.

Frottis : Pas de bacilles A.-R.

Réinoculation : D 14.

D 14, 25 avril. — Ganglion très légèrement augmenté de volume.

Frottis : Bacilles A.-R.

Réinoculation : D 22.

D 22, 15 mai. — Pas de bacilles A.-R.

D 2, 8 mai (3^e semaine). — Adénopathie iliaque. Hypertrophie simple.

Frottis : Bacilles A.-R.

Réinoculation : D 8.

D 8, 29 mai. — Hypertrophie ganglionnaire.

Frottis : Bacilles A.-R.

Réinoculation : D 17.

D 3, 15 avril-1^{er} mai. — Hypertrophie ganglionnaire.

Frottis : Bacilles A.-R.

2° *Lapins* :

LAPIN I. — Sacrifié le 8 avril (3^e semaine).

Pas de lésions macroscopiques des viscères. Pas d'adénopathies.

Bon état général.

Les poumons, en particulier, sont macroscopiquement sains.

Examen histologique. — Cet examen montre qu'en divers endroits du parenchyme pulmonaire, les parois alvéolaires sont infiltrées de globules rouges : les vaisseaux sont dilatés et remplis de sang. Il s'agit, en somme, de foyers limités d'apoplexie pulmonaire, attribuables sans doute à la façon dont est mort l'animal.

On ne trouve aucune autre altération par ailleurs.

LAPIN II. — Sacrifié le 15 avril (1 mois).

Poumons macroscopiquement sains.

Examen histologique. — Cet examen nous amène aux mêmes constatations que pour le lapin précédent.

LAPIN III. — Sacrifié le 23 avril (5 semaines).

Poumons macroscopiquement sains.

Examen histologique. — On trouve des foyers limités d'apoplexie pulmonaire. De plus, en certains points des préparations, on note une densification du tissu pulmonaire constituée par l'épaississement des travées, et, par suite, la cavité alvéolaire s'en trouve diminuée.

Cet épaissement paraît dû :

1° à une prolifération des cellules alvéolaires. Par endroits même, le tissu conjonctif contient quelques fibroblastes.

2° à une infiltration monocytaire où prédominent, et de beaucoup, les lymphocytes.

On constate aussi une infiltration lymphocytaire entourant un vaisseau.

Deuxième série d'expériences.

Poumons, ganglions et rate de cobayes inoculés avec souche virulente. Pus caséux, nombreux follicules crus.

Ensemencements de contrôle (milieux spéciaux : Loewenstein, milieux usuels).

INOCULATIONS.

31 mars :

3 cobayes : D 5, D 6, D 7.

2 lapins : IV et V.

Les lapins, dans cette expérience, ont reçu :

2 cm³ de filtrat le 1^{er} avril;

10 cm³ de filtrat le 2 avril.

Ils supportent bien l'injection de 10 cm³.

RÉSULTATS.

1° *Cobayes* :

D 5, 28 avril. — Hypertrophie ganglionnaire de la chaîne carotidienne.

Frottis : Pas de bacilles A.-R.

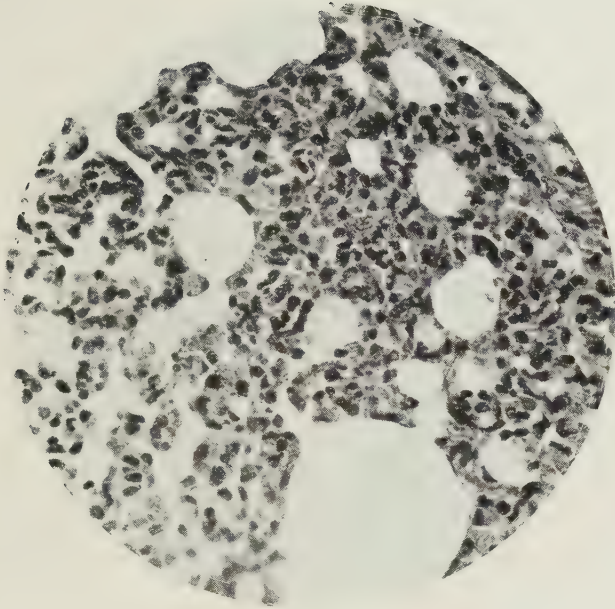
Réinoculation : D 11.

D 11, 26 mai. — Ganglions mésentériques, carotidiens et intrachéobronchiques augmentés de volume.

Frottis : Pas de bacilles.

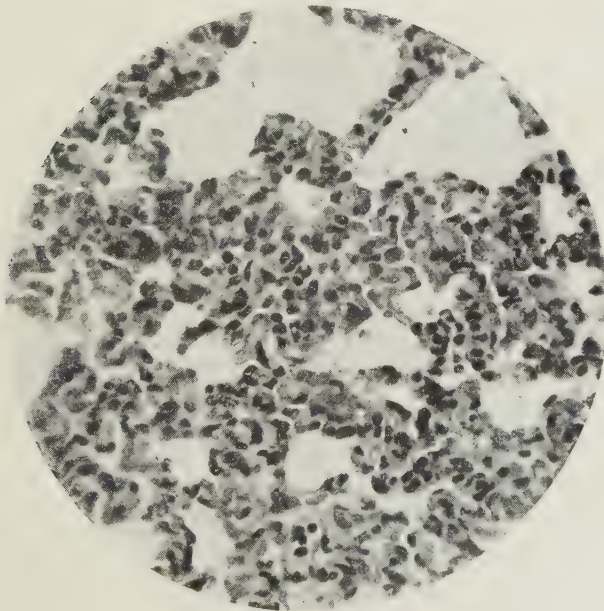
Réinoculation : D 20.

D 20, 14 juin. — Pas d'hypertrophie ganglionnaire. On fait des



LAPIN VI.

Au centre de la figure, petit vaisseau dans lequel on voit quelques globules rouges. Tout autour, condensation parenchymaleuse avec infiltration monocytaire intense.



LAPIN VIII.

Infiltration diffuse du parenchyme. Les cavités alvéolaires sont irrégulières. Les parois sont infiltrées de leucocytes, mononucléaires pour la plupart.

frottis avec les ganglions iliaques, qui paraissent normaux. Pas de bacilles.

D 6, 3 mai. — Légère hypertrophie ganglionnaire des chaînes iliaques et lombaires D et G.

Frottis : Pas de bacilles A.-R.

Réinoculation : D 15.

D 15, 30 mai. — Gros ganglion dans l'aîne. Caséeux.

Frottis : Bacilles A.-R.

Ensemencement sur milieu de Loewenstein : Positif.

D 7. — Hypertrophie ganglionnaire.

Bacilles A.-R.

2° *Lapins* :

LAPIN IV, 28 avril (4^e semaine). — Poumons macroscopiquement sains. Granulations disséminées en petit nombre sur le foie.

Examen histologique. — Épaississement des parois alvéolaires. Infiltration surtout périveineuse. Dans une préparation, cette infiltration est prédominante dans le parenchyme sous-pleural. La plèvre n'est pas épaissie.

LAPIN V, 8 mai (5^e semaine.) — Liquide eau de roche en assez grande abondance dans la cavité abdominale. Les poumons sont congestionnés par places. Granulations rares sur le foie.

Examen histologique. — L'examen est gêné par l'existence de zones d'apoplexie : vaisseaux béants et gorgés de sang. De nombreux globules rouges infiltrent les parois alvéolaires.

On constate, toutefois, de l'épaississement des parois alvéolaires avec infiltration lymphocytaire à prédominance périveineuse.

Troisième série d'expériences.

On part de crachats très fortement positifs.

a) Cytolyse à l'étuve à 37 degrés pendant vingt-quatre heures.

b) On dédouble avec une égale quantité de sérum physiologique :

on verse dans un ballon contenant des perles de verre; on agite longuement.

c) Séjour à la glacière pendant trois jours.

d) Filtration sur bougies Chamberland L 3.

INOCULATIONS.

28 juin :

Cobayes : D 25 et D 26. — 10 cm³ de filtrat sous-cutané.

Lapins : VI et VII.

Dans cette expérience, les lapins reçoivent d'un seul coup une dose massive de filtrat : 15 cm³ sont poussés lentement dans la veine.

Le premier (Lapin VI), dès la fin de l'injection, va se blottir dans un coin, où il reste un grand moment immobile; sa respiration est rapide et superficielle. Il urine abondamment, puis se remet peu à peu. Un moment après, il paraît absolument normal.

Le deuxième (Lapin VII) est pris, aussitôt lâché, d'une crise de convulsions très violentes. Elles diminuent d'intensité, puis après un moment d'immobilité complète, il reprend peu à peu des forces et, finalement, se met à courir à travers la pièce.

RÉSULTATS.

1° *Cobayes* :

D 25, 20 juillet (3^e semaine). — Gros ganglion inguinal de la grosseur d'un pois; caséum abondant.

Frottis : Nombreux bacilles A.-R.

Réinoculation : D 27.

D 27. — Mort de tuberculose généralisée le 24 octobre.

Nombreux bacilles.

D 26, 26 juillet (4^e semaine). — Ganglions iliaques très hypertrophiés.

Frottis : Bacilles A.-R.

2° *Lapins* :

LAPIN VI. — Liquide eau de roche en assez grande abondance dans l'abdomen.

2 ou 3 granulations blanchâtres sur le foie.

Poumons congestionnés par places.

Examen histologique. — Ce qui frappe au premier abord est une densification du parenchyme pulmonaire. Cette densification générale mais uniforme se retrouve sur toutes les préparations et sur toute leur étendue.

Elle résulte surtout d'un épaissement considérable des septa alvéolaires. La cavité de l'alvéole est rétrécie. Dans certaines se trouve un exsudat coloré en rose par l'éosine, contenant quelques rares cellules desquamées.

Cette condensation parenchymateuse paraît due à une infiltration surtout monocytaire où prédominent les lymphocytes, avec quelques rares polynucléaires éosinophiles. On trouve aussi une prolifération notable des cellules alvéolaires.

LAPIN VII. — Sacrifié le 28 septembre (3 mois après l'inoculation). — A l'autopsie, les poumons paraissent macroscopiquement sains.

Examen histologique. — Le parenchyme pulmonaire paraît normal à première vue, mais les parois des vaisseaux sont très épaissies et envahies par la sclérose. Quelques trainées fibreuses très fines partent de ces vaisseaux et vont constituer un squelette aux parois des alvéoles d'alentour.

Quatrième série d'expériences.

Crachats très fortement positifs.

Manipulations habituelles.

Ensemencements de contrôle.

INOCULATIONS.

Le 3 octobre :

2 cobayes : D 28, D 29. — 8 cm³ sous-cutanés.

3 lapins : VIII, IX et X. — 1 cm³ intraveineux les deux premiers jours. On augmente progressivement jusqu'à 4 cm³.

Durée totale des inoculations : dix jours.

RÉSULTATS.

1° *Cobayes* :

D 28. — Sacrifié le 19 octobre (16 jours).

Hypertrophie légère des ganglions inguinaux et lombaires.

On ne trouve pas de bacilles.

Réinoculation à D 40.

D 40, 13 nov. — Sacrifié le 3 novembre.

Frottis : Pas de bacilles A.-R.

D 24. — Sacrifié le 29 octobre (26 jours).

Masse caséuse sur la face supérieure du foie. Les poumons sont très congestionnés et leur surface est marquée de quelques petits nodules nacrés.

Légère hypertrophie ganglionnaire généralisée.

Frottis : Bacilles A.-R.

Réinoculation à D 41.

D 41, 15 nov. — Sacrifié le 3 novembre.

Frottis : Pas de bacilles A.-R.

2° *Lapins* :

LAPIN VIII. — Sacrifié le 19 octobre (16 jours).

Poumons macroscopiquement sains.

Examen histologique. — Zones de condensation parenchymateuses, épaissement des parois alvéolaires, rétrécissement de la cavité.

Réaction histiocytaire.

Infiltrations de quelques lymphocytes prédominants, avec grands mononucléaires et quelques éosinophiles.

Manchons périvasculaires plus marqués autour des veines, constitués presque exclusivement de lymphocytes.

LAPIN IX. — Sacrifié le 25 octobre (22 jours).

Mêmes constatations.

LAPIN X. — Sacrifié le 28 octobre (25 jours).

Enormes foyers d'apoplexie pulmonaire, dus sans doute au traumatisme.

L'examen histologique en est très gêné.

Toutefois, on arrive à déceler par endroits un épaissement anormal des travées alvéolaires et quelques infiltrations péri-vasculaires légères.

IV

PARALLELE ENTRE LES LESIONS PRODUITES PAR LE VIRUS FILTRANT ET LES AUTRES FORMES DE TUBERCULOSE EXPERIMENTALE

Quelques auteurs : Delarue et de Sanctis Monaldi, Ugo, Soli et Robles, etc., expérimentant sur le cobaye, ont essayé d'établir les rapports qui peuvent exister entre les lésions pulmonaires provoquées par les virus filtrants et les autres formes de tuberculose expérimentale.

1° Soli, Ugo et Robles ont inoculé à des lots de cobayes des cultures virulentes de bacilles de Koch d'une part; d'autre part, des filtrats de bacilles, et enfin des cultures peu virulentes de bacilles de Koch, ou même des bacilles tués par la chaleur. Ils ont ainsi provoqué des lésions qu'ils ont réparties en trois groupes, correspondant chacun au matériel injecté.

Dans le premier groupe, qui comprend les animaux ayant reçu des bacilles virulents, ils ont obtenu des infiltrations caractéristiques localisées autour des vaisseaux, et plus particulièrement autour des veines. Ces infiltrations ne tardaient pas à donner des produits tuberculeux typiques évoluant rapidement vers la caséification. En somme, ils obtenaient une *tuberculose évolutive*.

2° Les animaux du deuxième groupe, inoculés avec des cultures peu virulentes de bacilles de Koch, donnent au contraire une forme peu ou pas évolutive.

Macroscopiquement, les poumons paraissent sains; mais

l'examen histologique révèle une infiltration mononucléaire où prédominent les lymphocytes. Il y a aussi quelques éosinophiles. Cette infiltration est plus marquée autour des veines.

3° Les filtrats de culture ou de produits pathologiques donnent chez les animaux du troisième groupe des lésions analogues.

L'infection produite par les filtrats paraît avoir une prédilection marquée pour le système lymphatique. On trouve des hypertrophies ganglionnaires généralisées; l'adénopathie intertrachéobronchique est très fréquente.

Dans les poumons, on retrouve les manchons périvasculaires et l'accroissement du nombre et du volume des amas lymphatiques.

Delarue et de Santis Monaldi, dans leurs expériences, ont injecté dans la trachée de cobayes : des cultures de souches virulentes de bacilles de Koch; des bacilles de Koch tués par la chaleur; des filtrats virulents et des filtrats chauffés.

Les injections intratrachéales ont été faites dans le but de provoquer les lésions pulmonaires d'une façon plus certaine.

Il faut éliminer, dans l'interprétation des résultats, les réactions irritatives dues à la pénétration d'un liquide quelconque dans l'alvéole pulmonaire. Ces lésions régressent au bout de quelques jours (3 à 7), spontanément et sans laisser de traces.

Après avoir éliminé cette cause d'erreur, les auteurs ont été amenés à conclure que :

« Les altérations précoces provoquées dans l'alvéole pulmonaire sont toujours semblables dans leurs éléments essentiels, quel que soit le produit qui les détermine. »

Par la suite, les lésions arrivent à se différencier.

Les bacilles virulents donnent une tuberculose évolutive. Les bacilles morts provoquent une nécrose limitée avec production de follicules, mais cette forme n'évolue pas.

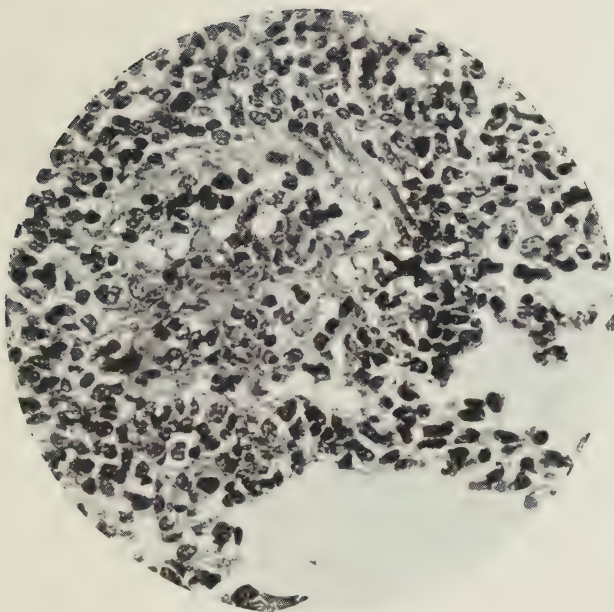
Les altérations produites par les filtrats sont semblables, que ces filtrats soient chauffés ou non, du moins au début.

« La nécrose y est extrêmement rare et discrète. » Les seules lésions constantes sont les infiltrations lymphoïdes à prédominance périvasculaires. Ces altérations disparaissent plus vite si elles sont produites par des filtrats chauffés.

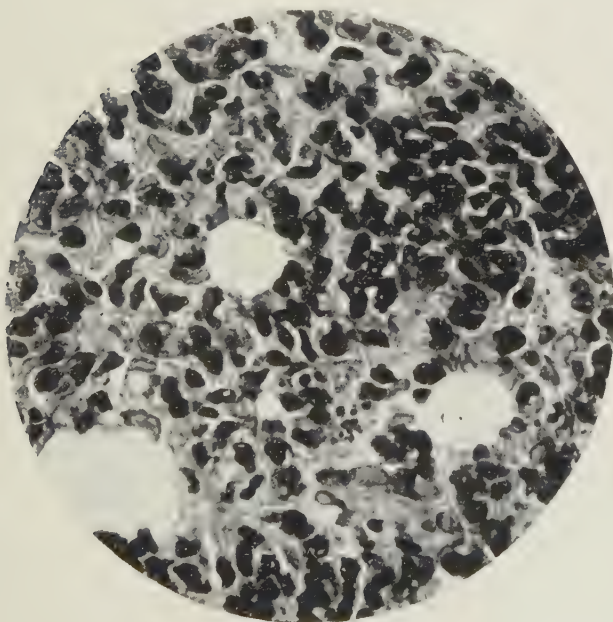
Tedeschi, à partir d'une culture de bacille humain chauffée à 100 degrés et avec la tuberculine, a obtenu une éosinophilie notable dans le tissu pulmonaire avec des infiltrations péribronchiques et périvasculaires. Pour lui, cette éosinophilie ne doit être considérée que comme une réaction générale d'immunité apparaissant lorsque « le stimulus toxii infectieux est de faible ou de moyenne intensité ».

Comment pourrait-on interpréter les lésions produites par les filtrats de cultures ou de produits tuberculeux, autrement que par une réaction du tissu pulmonaire à un élément toxii infectieux ? Pour Soli, Ugo, etc., la présence de manchons périvasculaires correspond à une forme de tuberculose non évolutive correspondant au type « Calmette-Valtis ».

De même, pour Guardabassi, la présence d'éosinophiles dans les lésions « serait dans le cadre soit d'une tuberculose au début, soit d'une tuberculose abortive ».



LAPIN VII.
Infiltration lymphocytaire autour d'une artériole.



LAPIN IX.
Fort grossissement. Les alvéoles ont disparu. L'infiltration monocytaire est intense.

CONCLUSIONS

Dans aucune de nos expériences, le virus filtrant tuberculeux n'a produit chez le lapin de bien graves désordres.

Nous n'avons trouvé chez aucun de nos lapins les paralysies du train postérieur décrites par Jovin et Bechmann. Ces lésions avaient été obtenues en diminuant la résistance des animaux par des expositions aux rayons X et en leur injectant, par voie intraveineuse, des filtrats de cultures. Les lapins sur lesquels ont porté nos expériences n'ont subi aucune préparation et ont reçu seulement des filtrats de produits tuberculeux : organes malades et crachats. Logiquement, ces filtrats devaient être moins virulents que des filtrats de culture.

Dans une seule série d'expérience — la troisième — où nous avons injecté à deux lapins des doses massives de filtrat (10 cm³) en une seule séance, ce lapin a été pris de convulsions suivies bientôt d'une phase paralytique. Cette paralysie, qui prédominait dans le train postérieur, a été de courte durée et, après quelques instants, il n'y paraissait plus.

Les lésions pulmonaires n'ont en aucun cas reproduit la forme de tuberculose nodulaire classique, à transformation caséuse, et que l'on peut provoquer par inoculation de bacilles virulents.

Aucun des lapins inoculés n'est mort en cours d'expérience,

mais tous ont présenté un amaigrissement progressif allant jusqu'à 300 et 400 grammes pour des lapins de 2 kg. 500 et 3 kilos. Après un mois, la courbe de poids devenait ascendante.

Macroscopiquement, les poumons paraissaient sains. Quelquefois seulement, ils présentaient des zones congestives limitées imputables suivant les cas, soit à l'asphyxie par le chloroforme, soit au traumatisme occipital.

L'examen microscopique a recélé chez quelques animaux, mais non chez tous, des zones de densification du parenchyme pulmonaire et des infiltrations périvasculaires.

Cette densification, qui épaissit la paroi des alvéoles, semble due :

- a) à une réaction histiocyttaire : prolifération des cellules alvéolaires;
- b) à une infiltration leucocytaire prédominante constituée par :
 - des lymphocytes en grande quantité;
 - des mononucléaires moyens et grands moins nombreux;
 - des polynucléaires, peu nombreux, la plupart éosinophiles.

Cette densification du parenchyme serait plus marquée autour des vaisseaux.

L'infiltration autour des vaisseaux est la même que celle que l'on rencontre dans la paroi épaissie des alvéoles. Elle constitue des manchons périvasculaires, plus fréquents et plus marqués autour des veines qu'autour des artères.

Les amas lymphoïdes, normaux aux environs immédiats des grosses bronches, semblent être en plus grande quantité que dans le poumon sain, et leur volume paraît aussi plus considérable.

De plus, chez un lapin (Lapin VII) que nous n'avons sacrifié qu'au bout de trois mois, toute densification avait disparu

et n'avait laissé qu'une sclérose périvasculaire assez intense, contrastant avec un parenchyme clair et bien aéré.

En résumé, les lésions produites par le virus filtrant tuberculeux dans le poumon du lapin sont caractérisées par des proliférations et des infiltrations interstitielles à prédominance périvasculaire. Ces lésions n'ont aucune tendance à dégénérer et ne reproduisent jamais les follicules tuberculeux classiques.

Vu : *Le Doyen*,
C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
E. LEURET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 3 novembre 1933.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- ARLOING, DUFOUR et MALATRE. — Formes anatomiques de l'infection expérimentale du cobaye par le virus filtrant. Soc. anat. de Paris, 1926.
- AUBERTIN. — Etude de la virulence du virus filtrant tuberculeux transmis par passages successifs de ganglion à ganglion chez le cobaye. *Rev. belge des sciences méd.*, III, 31, 338.
- AUBERTIN et REYNES. — Lésions tuberculeuses produites par le virus filtrant provenant de crachats bacillifères et transmis de ganglion à ganglion chez le cobaye. L'ultravirus tuberculeux récupère-t-il un pouvoir cathodique analogue à celui du bacille de Koch ordinaire. Soc. de biol. de Bordeaux, séance du 11 mars 1932.
- Résultats d'ensemble de plusieurs séries de recherches sur le pouvoir pathogène de l'ultravirus tuberculeux transmis de ganglion à ganglion chez le cobaye. Soc. de biol. de Bordeaux, séance du 22 avril 1931.
- AUSTIN (R. S.). — Resistance of lung of rabbit to tuberculosis. *Arch. path. et lab. med.*, 4, 687, 691.
- BRUNI (C. A.), SEGRÉ (R.). — Reazione della cellule all'infezione tubercolare. Ed. Sperling e Kupfer, Milano, 1929.
- CALMETTE. — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Masson et Cie, 1922.
- DELARUE (J.) et DE SANCTI MONALDI. — Etude comparée des lésions pulmonaires produites chez le cobaye par injection trachéale de filtrats tuberculeux et de bacilles de Koch. *Ann d'anat. path.*, t. IX, n° 5, 1932.

- GUARDABASSI. — Sulle lesioni primitive del virus tubercolare filtrabile nella cavie. *Pathologica*, n° 471, 1931.
- Pat. Genova, vol. XXIII, n° 471, 1933.
- LEURET et CAUSSIMON. — Tuberculose expérimentale du lapin. Masson.
- Influence de l'état allergique sur l'aspect anatomo-pathologique des réactions du tissu pulmonaire. *Presse médicale*, 23 mars 1931.
- MANFREDI, LUIGI e PARRINO-GIORGIO. — Virus tuberculeux filtrable et tuberculose expérimentale. *Riv. di pat. el Clin. della Tub.*, 31 mars 1931.
- MIGLIAVACCA. — Sul passaggio transplacentare del virus tubercolare filtrabile. *Atti Soc. Ital. estet.*, XXVII, 444, 1929.
- Transmissione trasplacentare del virus tubercolare filtrale et alterazioni istopatologiche negli organi fetali. *Boll. Soc. med. cir. Pavia*, VII, 183, 1929.
- NASTA-JOVIN et BECHMANN. — Action pathogène du virus tuberculeux filtrable pour le lapin soumis à l'action des rayons X. *C. R. de la Soc. de biol.*, CV, 1930, 49.
- Recherches expérimentales sur l'action pathologique du virus tuberculeux filtrable. *Arch. roumaines de path. exp. et de microbiol.*, t. IV, n° 2, juin 1931.
- NATALI. — Histogénèse et signification des phénomènes cellulaires de défense dans l'infection tuberculeuse primaire du poumon du lapin. *Lo Sperimentale*, 7 avril 1927.
- NINNI et TRAMONTANO. — Tableau histopathologique des cobayes infectés par l'ultravirus tuberculeux et des cobayes nés de mères infectées de tuberculose ou d'ultravirus. *Soc. de biol.*, t. CVI, p. 261, 1933.
- NINNI. — L'ultravirus tubercolare e la sua interpretazione. *Pathologica*, n° 498, 1933.
- Aspects de l'infection bacillaire provoquée par l'ultravirus tuberculeux inoculé en série par voie lymphoganglionnaire. *Soc. de biol.*, séance du 27 juin 1931.
- ROBLES (Mlle Anna). — Lesioni degli organi delle cavie trattate con l'ultravirus tubercolare filtrabile umano. *Arch. ital. anat.-path.*, n°s 5 et 6, Milan, 1931.

- REYNES. — Les éléments filtrables du virus tuberculeux. Bordeaux, 1932.
- RIGOBELLO. — Les résultats anatomo-pathologiques et bactériologiques chez les cobayes issus de mères injectées à plusieurs reprises avec les bacilles tuberculeux et le filtrat de matériel tuberculeux. *Soc. di micr. Ball. du Sez. Ital.*, III, 303, 1931.
- SOLI, GUERCIO, ROBLES. — Alterazione anatomiche nelle cavie trattate con prodotto di filtrazione di materiale tubercolare umano. *Riv. di pat. e clin. della tub.*, III, 237, 1931.
- *Ibid.*; *Riv. Sanit. Sicil.*, 4, 290, 1931.
- SOLI. — *Riv. di pat. e clin. della tub.*, VI, 430, 1931.
- STEFANO, PUGLISI, ALLEGRA. — Sul virus tubercolare. *Riv. Sanit. Sicil.*, n° 14, 1933.
- TEDESCHI. — *Boll. Soc. Med. clin. di Modena*, 1930.
- THOMAS. — Nature biphasique de la tuberculose du lapin par inoculation intraveineuse de bacilles tuberculeux bovins. *The J. of Exper. Med.*, n° 2, p. 185, août 1932.
- TOGOUNOFF (Mlle). — Les éléments tuberculeux filtrables dans les organes tuberculeux. *Soc. de biol.*, p. 625, 1927.
- Recherches des éléments filtrables du virus tuberculeux dans les crachats. *Soc. de biol.*, p. 547, 1927.
- TRAMONTANO. — Le alterazione provocate alle cavie con l'ultravirus e dell'eredità tubercolare. *Pathologica*, n° 500, 1931.
- VALTIS, NÈGRE, BOQUET et CERTONCINY (Mlle A). — Sur la virulence des bacilles acido-résistants provenant des éléments filtrables du bacille de Koch. *Soc. de biol.*, p. 167, 1927.
- VALTIS et SAENS. — Sur la culture de l'ultra-virus tuberculeux. *Soc. de biol.*, t. 103, p. 134, 1930.
- VORWALD (A. J.). — Early cellular reaction to human type tubercle bacilli in lung of rabbit. *Tr. Chicago*, 514, 1^{er} juin 1931.
-

TABLE DES MATIERES

	Pages
AVANT-PROPOS	9
I. — INTRODUCTION	11
II. — LÉSIONS PRODUITES DANS LE POU MON DU LAPIN PAR LE BACILLE TUBERCULEUX	13
III. — EXPÉRIMENTATION	16
Première série d'expériences	16
Deuxième série d'expériences	20
Troisième série d'expériences	21
Quatrième série d'expériences	23
IV. — PARALLÈLE ENTRE LES LÉSIONS PRODUITES PAR LE VIRUS FILTRANT ET LES AUTRES FORMES DE TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE	26
CONCLUSIONS	29
BIBLIOGRAPHIE	32

